TỔNG HỢP VÀ THỬ HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN CỦA CÁC DẪN XUẤT DIMETHOXY NAPHTHALENE

Trần Thanh Tuấn[15], Nguyễn Việt Nhân Hòa[16], Huỳnh Minh Huy[17], Nguyễn Duy Tuấn[18] và Bùi Thị Bửu Huê [17]

Tóm tắt

*Bốn dẫn xuất dimethoxynaphthalene (**4a-b, 5a-b**) đã được tổng hợp từ 2,4- và 3,4-dimethoxybenzaldehyde qua hai bước: phản ứng ngưng tụ Stobb kết hợp phản ứng ghép vòng và chuyển hóa các nhóm chức ester trên vòng naphthalene thành các nhóm alcohol và acid carboxylic. Cấu trúc các sản phẩm được xác định bằng phương pháp phổ nghiệm ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR và DEPT. Hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất được thử bằng phương pháp khuếch tán đĩa thạch. Kết quả cho thấy các dẫn xuất thu được đều có hoạt tính kháng khuẩn trên dòng vi khuẩn gam là Salmonella và Ecoli ở nồng độ thấp nhất 8 µg/ml.*

***Từ khóa**: dẫn xuất dimethoxynaphthalene, phản ứng ngưng tụ Stobbe*

Abstract

*Four dimethoxynaphthalene derivatives (**4a-b, 5a-b**) were synthesized from 2,4- and 3,4-dimethoxybenzaldehyde through a two-step reaction sequence including the Stobbe condensation followed by cyclization to form naphthalene skeleton. Further functionalization was conducted by transferring the ester groups to the corresponding alcohol and acid carboxylic moieties. The structures of these compounds have been elucidated by ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and DEPT. The antimicrobial activity of these products was evaluated by Agar diffusion method. These compounds showed activity against both Salmonella and E.coli at concentration of 8µg/mL.*

***Key words:** Dimethoxynaphthalenes, Stobbe reaction*

1. GIỚI THIỆU

Theo nhiều nghiên cứu đã được công bố trước đây cho thấy các hợp chất có khung sườn naphthalene có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng như 1,3,6-trimethoxyna-phthalen-2-ylmethanol có hoạt tính kháng nấm, kháng sinh, kháng ung thư [1]; 5,6-dimethoxynaphthalene-2-carboxylic acid có hoạt tính kháng khuẩn, kháng vi sinh, kháng viêm[4]; 1-pentylnaphthalen-2-ol có hoạt tính kháng nấm, kháng sinh, kháng ung thư)[3];... Đáng chú ý là Shrikant Anant và cộng sự đã cô lập được hợp chất 1-hydroxy-5,7-dimethoxy-2-naphthalene-carboxaldehyde

[15] Đại học Kỹ thuật Công nghệ Cần Thơ
[16] THPT Châu Văn Liêm
[17] Đại học Cần Thơ
[18] Đại học Nam Cần Thơ

(HDNC, Marmelin) từ dịch chiết ethyl acetate của cây *Aegle marmelos* ở Ấn Độ. Kết quả nghiên cứu *in vivo* cho thấy hợp chất HDNC có hoạt tính kháng tế bào ung thư ruột kết HTC116 theo một cơ chế nhất định và gây ra cái chết theo lập trình của tế bào[2]. Chính vì vậy các hợp chất chứa khung naphthalene là những ứng viên tiềm năng trong nghiên cứu phát triển thuốc kháng ung thư cũng như kháng sinh. Bài báo này trình bày kết quả tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn trên dòng vi khuẩn *Salmonella* và *Ecoli* của bốn dẫn xuất dimethoxynaphthalene đã tổng hợp được.

2. THỰC NGHIỆM

Các phổ ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR và phổ DEPT được đo trên máy cộng hưởng từ hạt nhân Bruker Avance 500 NMR Spetrometer (độ dịch chuyển hóa học δ được tính theo ppm, hằng số tương tác J tính bằng Hz) tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học Việt Nam. Phổ khối lượng MS được đo trên máy 1100 series LC/MS/MS Trap Agilent. Các hóa chất và dung môi sử dụng có nguồn gốc từ Merck. Sắc ký bản mỏng sử dụng bản nhôm silica gel 60 F254 tráng sẵn độ dày 0,2 mm (Merck). Sắc ký cột sử dụng silica gel cỡ hạt 0,04-0,06 mm (Merck).

Tổng hợp (*E*)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)but-3-enoic acid (2a)

Hỗn hợp diethyl succinate (0.010 mol), 3,4-dimethoxybenzaldehyde (0.005 mol) trong 5 mL *t*-BuOH được thêm từ từ vào bình cầu chứa *t*-BuOK (0.0125 mol) trong 20 mL *t*-BuOH. Phản ứng được khuấy ở 40°C trong 2 giờ trong môi trường khí N_2. Acid hóa hỗn hợp sau phản ứng bằng CH_3COOH 15% (20 mL), chiết với dung môi EtOAc (3×15 mL). Dịch chiết EtOAc được trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, rửa lại nhiều lần bằng nước cất cho đến khi pH = 7, làm khan bằng Na_2SO_4, cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ giải ly PE:EtOAc = 5:1, thu được một chất rắn kết tinh màu vàng nhạt (79.7%), R_f = 0.43 (PE:EtOAc =1:2). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, *δppm*): 7.90 (s, 1H, -C**H**=), 7.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H,-C**H**=), 6.98-6.99 (m, 1H, -C**H**=), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, -C**H**=), 4.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, -C**H**$_2$-O-), 3.63 (s, 2H, -C**H**$_2$-CO-), 3.92 (s, 3H, C**H**$_3$-O-), 3.89 (s, 3H, C**H**$_3$-O-), 1.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, C**H**$_3$-CH$_2$-). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, *δppm*): 168.4 (-**C**OOH-), 168.4 (-**C**OO-), 150.1 (>**C**<), 149.0 (>**C**<), 142.6 (-**C**H=), 127.3 (>**C**<), 123.2 (>**C**<), 122.9 (-**C**H=), 112.4 (-**C**H=), 111.2 (-**C**H=), 61.6 (-**C**H$_2$-), 56.0 (-O**C**H$_3$), 55.9 (-O**C**H$_3$), 34.1 (-**C**H$_2$-), 14.2 (-**C**H$_3$).

Tổng hợp (*E*)-3-(ethoxycarbonyl)-4-(2,4-dimethoxyphenyl)but-3-enoic acid (2b)

Tiến hành tương tự như tổng hợp (**2a**): Từ 2,4-dimethoxybenzaldehyde thu được một chất rắn kết tinh màu vàng nhạt (79.25%), R_f = 0.51 (PE:EtOAc = 1:2). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 7.98 (s, 1H, -C**H**=), 7.27 (s, 1H, -C**H**=), 6.54 (d, *J* = 2 Hz, 1H, -C**H**=), 6.47 (d, *J* = 2 Hz, 1H, -C**H**=), 4.29 (q, *J* = 7 Hz, 2H, -C**H**$_2$-), 3.83 (s, 3H, -OC**H**$_3$), 3.75 (s, 3H, -OC**H**$_3$), 3.52 (s, 2H, -C**H**$_2$-COOH), 1.35 (t, *J* = 7 Hz, 1H, -C**H**$_3$). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, *δ ppm*): 168.0 (-**C**OOH-), 162.1 (-**C**OO-), 159.0 (>**C**<), 138.4 (>**C**<), 130.8 (-**C**H=), 123.7 (>**C**<), 116.6 (>**C**<), 110.0 (-**C**H=), 104.6 (-**C**H=), 98.5 (-**C**H=), 61.6 (-**C**H$_2$-), 56.4 (-O**C**H$_3$), 55.5 (-O**C**H$_3$), 34.2 (-**C**H$_2$-), 14.2 (-**C**H$_3$).

Tổng hợp ethyl 4-acetoxy-6,7-dimethoxynaphthalene-2-carboxylate (3a)

Khuấy hỗn hợp gồm (**2a**) (0.001 mol), AcONa (0.001 mol) và Ac_2O (0.006 mol) ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được làm lạnh, thêm dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa vào để trung hòa acid dư, chiết với EtOAc, rửa lại nhiều lần bằng nước cất cho đến khi dịch chiết EtOAc trung tính (pH = 7), làm khan bằng Na_2SO_4, cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột với hệ giải ly Hex:EtOAc = 6:1 thu được chất rắn kết tinh màu trắng (70.125%), R_f = 0.45 (PE:EtOAc = 1:1). ^{1}H-NMR (500MHz, $CDCl_3$, δppm): 8.37 (s, 1H, -C**H**=), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H, -C**H**=), 7.25 (s, 1H, -C**H**=), 7.09 (s, 1H, -C**H**=), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2H, -C**H**$_2$-O-), 4.03 (s, 3H, C**H**$_3$-O-), 4.02 (s, 3H, C**H**$_3$-O-), 2.49 (s, 3H, C**H**$_3$-CO-), 1.43 (t, J = 7 Hz, 3H, C**H**$_3$-CH$_2$-). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δppm): 169.2 (-**C**O-), 166.2 (-**C**O-), 151.9 (>**C**<), 150.45 (>**C**<), 145.5 (>**C**<), 129.8 (>**C**<), 127.1 (-**C**H=), 126.2 (>**C**<), 125.1 (>**C**<), 116.4 (-**C**H=), 107.7 (-**C**H=), 99.8 (-**C**H=), 61.1 (-**C**H$_2$-), 56.1 (-O**C**H$_3$), 55.9 (-O**C**H$_3$), 21.0 (-CO**C**H$_3$), 14.4 (-**C**H$_3$).

Tổng hợp ethyl 4-acetoxy-6,8-dimethoxynaphthalene-2-carboxylate (3b)

Được tiến hành tương tự như (**3a**). Từ (**2b**) thu được sản phẩm là chất rắn kết tinh màu trắng (79.04%), R_f = 0.6 (PE:EtOAc = 1:1). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ *ppm*): 8.8 (d, J = 0.5 Hz, 1H, -C**H**=), 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H, -C**H**=), 6.67 (d, J = 2 Hz, 1H, -C**H**=), 6.54 (d, J = 2 Hz, 1H, -C**H**=), 4.39-4.43 (q, J = 7 Hz, 2H, C**H**$_2$-), 4.02 (s, 3H, OC**H**$_3$-), 4.01 (s, 3H, OC**H**$_3$-), 1.41-1.45 (t, J = 7 Hz, 3H, C**H**$_3$-). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, δppm): 169.2 (-**C**O-), 166.3 (-**C**O-), 161.0 (>**C**<), 158.0 (>**C**<), 145.4 (>**C**<), 131.2 (>**C**<), 124.5 (-**C**H=), 123.3 (>**C**<), 122.3 (>**C**<), 119.2 (-**C**H=), 98.6 (-**C**H=), 91.7 (-**C**H=), 61.0 (-**C**H$_2$-), 55.8 (-O**C**H$_3$), 55.4 (-O**C**H$_3$), 21.0 (-CO**C**H$_3$), 14.4 (-**C**H$_3$).

Tổng hợp dẫn xuất 4-hydroxy-6,7-dimethoxynaphthalene-2-carboxylic acid (4a)

Khuấy hỗn hợp gồm (**3a**) (0.001 mol) và 0.8 mL dung dịch KOH 3M (0.0024 mol) trong 1 mL C_2H_5OH ở 70°C trong 3 giờ. Acid hóa hỗn hợp sau phản ứng bằng HCl 1M, chiết với EtOAc (15 mL×3), rửa lại nhiều lần với nước, làm khan hỗn hợp bằng Na_2SO_4, cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm tinh chế bằng sắc ký cột với hệ giải ly Hex:EtOAc = 3:1 thu được chất rắn kết tinh màu vàng (81.59%), R_f = 0.38 (Hex:EtOAc = 1:3). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ và MeOD, δppm): 8.02 (s, 1H, -C**H**=), 7.56 (s, 1H, -C**H**=), 7.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H, -C**H**=), 7.18 (s, 1H, -C**H**=), 4.04 (s, 3H, C**H**$_3$-O-), 4.00 (s, 3H, C**H**$_3$-O-). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$ và MeOD, δ *ppm*): 169.8 (-**C**OOH), 151.9 (>**C**<), 150.5 (>**C**<), 150.0 (>**C**<), 129.5 (>**C**<), 125.8 (>**C**<), 123.0 (>**C**<), 121.4 (-**C**H=), 107.3 (-**C**H=), 106.0 (-**C**H=), 101.1 (-**C**H=), 55.8 (-O**C**H$_3$), 55.7 (-O**C**H$_3$).

Tổng hợp dẫn xuất 4-hydroxy-6,8-dimetoxynaphthalene-2-carboxylic acid (4b)

Tiến hành tương tự như (**4a**). Từ (**3b**) thu được sản phẩm chất rắn kết tinh màu vàng (83.33%), R_f =0.38 (Hex:EtOAc = 1:3). ^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$ và MeOD, δppm): 8.47

(s,1H, **CH**-naphthalene), 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H, **CH**-naphthalene), 7.14 (d, J = 2 Hz, 1H, **CH**-naphthalene), 6.53 (d, J = 2 Hz, 1H, **CH**-naphthalene), 3.98 (s, 3H, **CH**$_3$-O-), 3.95 (s, 3H, **CH**$_3$-O-). ^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$ và MeOD, δ *ppm*): 169.9 (-**C**OOH), 159.8 (>**C**<), 157.5 (>**C**<), 151.8 (>**C**<), 129.3 (>**C**<), 124.1 (>**C**<), 121.9 (>**C**<), 117.4 (-**C**H=), 108.3 (-**C**H=), 98.4 (-**C**H=), 92.7 (-**C**H=), 55.5 (**C**H$_3$-O-), 55.4 (**C**H$_3$-O-).

Tổng hợp dẫn xuất 3-(hydroxymethyl)-6,7-dimethoxynaphthalen-1-ol (5a)

Thêm từ từ hỗn hợp (**3a**) (0.001 mol) trong 1mL THF vào bình cầu chứa sẵn dung dịch $LiAlH_4$ (0.004 mol) trong 2 mL THF. Khuấy hỗn hợp ở 60°C trong 3 giờ với môi trường khí N_2. Acid hóa hỗn hợp sau phản ứng bằng HCl 1M, rồi chiết với dung môi EtOAc (15 mL×3), rửa dịch chiết nhiều lần bằng nước cất đến khi dịch chiết EtOAc trung tính (pH = 7), làm khan hỗn hợp bằng Na_2SO_4, cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột với hệ giải ly Hex:EtOAc = 3:1 thu được chất rắn kết tinh màu trắng (62.5%), R_f = 0.32 (PE:EtOAc = 1:2). ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO, δ *ppm*): 9.83 (s, 1H, **HO**-), 7.35 (s, 1H, -C**H**=), 7.16 (s, 1H, -C**H**=), 7.10 (s, 1H, -C**H**=), 6.71 (d, *J* = 1 Hz, 1H, -C**H**=), 5.12 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, **HO**-CH$_2$), 4.49 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, -C**H**$_2$-OH), 3.84 (s, 6H, 2C**H**$_3$-O-). ^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO, δ *ppm*): 151.9 (>**C**<), 149.4 (>**C**<), 148.0 (>**C**<), 138.8 (>**C**<), 130.0 (>**C**<), 118.6 (>**C**<), 114.3 (-**C**H=), 106.5 (-**C**H=), 105.8 (-**C**H=), 101.0 (-**C**H=), 63.3 (-**C**H$_2$-OH), 55.3 (**C**H$_3$-O-), 55.2 (**C**H$_3$-O-).

Tổng hợp dẫn xuất 3-(hydroxymethyl)-6,8-dimethoxynaphthalen-1-ol (5b)

Từ (**3b**) tiến hành tương tự như tổng hợp (**5a**) thu được sản phẩm thô chất rắn kết tinh màu trắng (63.14%), R_f = 0.32 (PE:EtOAc = 1:2). ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO, δ *ppm*): 9.87 (s, 1H, **HO**-), 7.42 (s, 1H, -C**H**=), 6.98 (d, *J* = 2 Hz, 1H, -C**H**=), 6.84 (d, *J* = 1 Hz, 1H, -C**H**=), 6.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, -C**H**=), 5.13 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, **HO**-CH$_2$), 4.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, -C**H**$_2$-OH), 3.91 (s, 3H, C**H**$_3$-O-), 3.83 (s, 3H, C**H**$_3$-O-). ^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO, δ *ppm*): 156.6 (>**C**<), 155.8 (>**C**<), 152.0 (>**C**<), 137.4 (>**C**<), 121.8 (>**C**<), 109.3 (-**C**H=), 108.4 (-**C**H=), 97.8 (-**C**H=), 92.6 (-**C**H=), 63.4 (-**C**H$_2$-OH), 55.5 (**C**H$_3$-O-), 55.0 (**C**H$_3$-O-).

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Tổng hợp các dẫn xuất dimethoxynaphthalene

Quy trình tổng hợp các dẫn xuất dimethoxynaphthalene được trình bày ở **Sơ đồ 1**. Trong nghiên cứu này, một phương pháp hiệu quả để tạo khung sườn naphthalene là thực hiện phản ứng ngưng tụ Stobbe giữa dimethoxybenzaldehyde (**1a-b**) với dialkyl succinate trong môi trường kiềm *t*-BuOK/BuOH. Sản phẩm thu được có cấu hình *E*, thuận lợi cho phản ứng ghép vòng bằng hỗn hợp Ac_2O và AcONa và cho hiệu suất khá cao[5][6].

Hợp chất 3,4-dimethoxybenzaldehyde (**1a**) được thực hiện phản ứng ngưng tụ Stobbe thu được hợp chất (**2a**). Từ dữ liệu phổ ^{1}H-NMR cho thấy tín hiệu cộng hưởng ở 7.9 ppm (mũi đơn, 1H), 3.63 *ppm* (mũi đơn, 2H) lần lượt là tín hiệu của các proton ở nhóm -C**H**=C- và -C**H**$_2$-COOH.

Các tín hiệu cộng hưởng ở 4.04 ppm (mũi bốn, J = 7.5 Hz) là proton đặc trưng của nhóm OCO-**CH**$_2$ ghép cặp với nhóm -**CH**$_3$ ở 1.35 *ppm* (mũi ba, J = 7.5 Hz) và không có tín hiệu cộng hưởng ở 9.93 *ppm* là proton đặc trưng của nhóm -**C**H**O**. Ở phổ ^{13}C-NMR tín hiệu ở 168.4 *ppm*, 142.6 *ppm* lần lượt là tín hiệu C của nhóm -**C**OO- và -**C**H$_2$=. Bên cạnh đó, ba tín hiệu của nhóm -CH$_2$-, -**C**H$_3$- tại 61.6 , 34.1, 14.2 *ppm* của diethyl succinate. Ngoài ra, trên phổ cũng cho thấy các tín hiệu C của vòng benzaldehyde: 150.1, 149.0, 142.6, 127.3, 123.2, 122.9, 112.4, 111.2 *ppm* và của hai nhóm -OCH$_3$: 56.0, 55.9 *ppm*. Từ kết quả đó, chứng tỏ đã thực hiện thành công phản ứng ngưng tụ Stobbe với hiệu suất là 79.7%. Ngoài ra, chúng tôi đã tiến hành thay thế base *t*-BuOK/t-BuOH bằng K/t-BuOH cũng cho hiệu suất khá tốt, 76.84%.

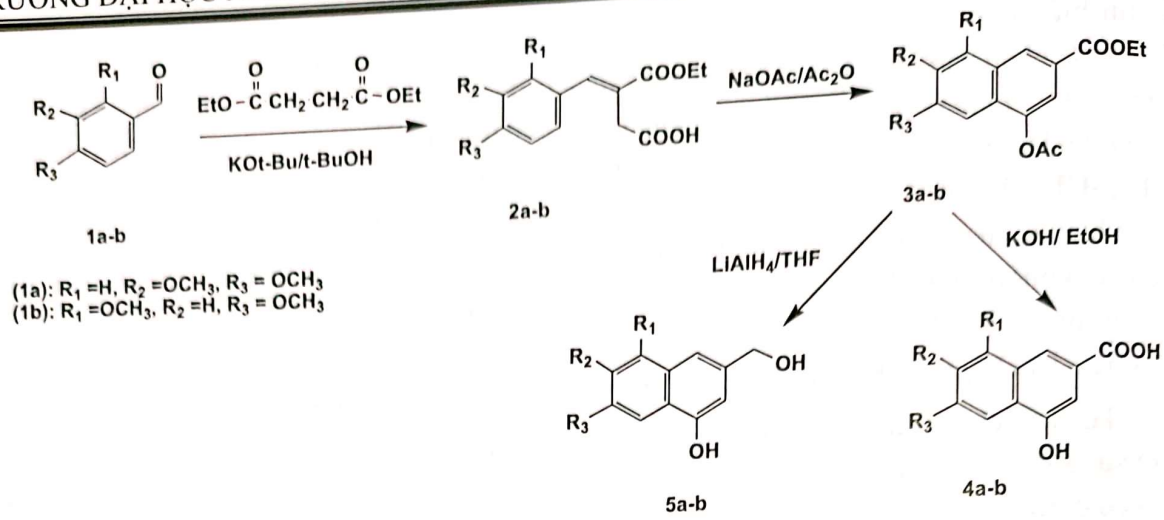
Từ hợp chất (**2a**) tiến hành phản ứng ghép vòng naphthalene bằng hỗn hợp Ac$_2$O và AcONa. Sản phẩm (**3a**) thu được là chất rắn kết tinh màu trắng. Dữ liệu phổ ^{1}H-NMR cho thấy tín hiệu ở 3.63 *ppm* (mũi đơn) của proton của nhóm -**CH**$_2$COOH đã biến mất, thay vào đó là sự xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở 2.49 *ppm* (mũi đơn) là proton đặc trưng của nhóm **CH**$_3$-CO-. Các tín hiệu tại 4.41 *ppm* (mũi bốn, J = 7 Hz), 1.43 *ppm* (mũi ba, J = 7 Hz) là proton đặc trưng của nhóm **CH**$_3$-**CH**$_2$- và bốn tín hiệu proton của vòng naphthalene (*ppm*): 8.37, 7.71, 7.25, 7.09. Phổ ^{13}C-NMR xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở 169.2, 21.0 *ppm* là của nhóm -O**C**OCH$_3$. Tín hiệu ở 166.2, 61.1 và 14.4 ppm là của nhóm ester -**C**OO**C**H$_2$**C**H$_3$ và từ phổ DEPT cho thấy có sáu tín hiệu của C tứ cấp và ba C của nhóm -**C**H= của naphthalene (*ppm*): 151.8, 150.5, 145.5, 129.7 và 127.1, 126.2, 125.1. Như vậy, phản ứng ghép vòng đã tạo thành sản phẩm mong muốn.

Hợp chất (**4a**) được tổng hợp từ sự thủy phân (**3a**) trong môi trường kiềm KOH/H$_2$O. Dữ liệu phổ ^{1}H-NMR cho thấy tín hiệu cộng hưởng ở 1.43 *ppm,* 4.41 *ppm* và 2.49 *ppm* là proton đặc trưng của nhóm ester **CH**$_3$-**CH**$_2$-O và **CH**$_3$-CO- đã biến mất. Ở phổ ^{13}C-NMR ngoài các tín hiệu của các C trên vòng naphthalene và của hai nhóm --O-CH$_3$ thì tín hiệu cộng hưởng của 61.1, 14.4 *ppm* của -O-**CH**$_2$**CH**$_3$ và 169.2, 21.0 *ppm* của -**C**O**C**H$_3$ đã biến mất. Kết quả này chứng tỏ đã thủy phân thành công hai nhóm ester thành nhóm -OH và -COOH.

Tiến hành khử hợp chất (**3a**) bằng LiAlH$_4$/THF thu được hợp chất (**5a**) có dạng chất rắn màu trắng, hiệu suất 62.5%. Dữ liệu phổ ^{1}H-NMR cho thấy tín hiệu của nhóm CH$_3$-CH$_2$- (4.41 và 1.43 *ppm)* và -OCH$_3$ (4.41 *ppm*) của hai nhóm ester đã biến mất, thay vào đó là tín hiệu của proton của -**CH**$_2$-O**H** ở 5.13 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.5 Hz, 2H) và 9.87 (s, 1H) của nhóm -O**H** trên vòng naphthalene. Tương tự, ở phổ ^{13}C-NMR không thấy tín hiệu cộng hưởng ở 169.2, 21.0 *ppm* của hai C nhóm -O**C**OCH$_3$ và 166.2, 61.1, 14.4 ppm của ba C của nhóm ester -**C**OO**C**H$_2$**C**H$_3$ mà xuất hiện tín hiệu ở 63.3 *ppm*, không thấy ở DEPT 90, nhưng có mũi âm ở DEPT 135 là carbon đặc trưng của -**C**H$_2$-OH. Như vậy đã khử hoàn toàn hai nhóm ester trên vòng naphthalene để thu được sản phẩm mong muốn.

Trên phổ ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR và DEPT của các hợp chất (**2-5b**) cũng có tín hiệu đặc trưng như đối với các hợp chất (**2-5a**).

Như vậy các hợp chất đã được tổng hợp thành công như ở **Sơ đồ 1**.



Sơ đồ 1: *Tổng hợp dẫn xuất dimethoxynaphthalene*

3.2. Thử hoạt tính kháng khuẩn

Bốn dẫn xuất tổng hợp được (**4a-b, 5a-b**) được thử hoạt tính kháng khuẩn trên hai chủng vi khuẩn gam âm là *Samonella* và *E.coli* bằng phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch và đo đường kính vòng ức chế. Thử nghiệm được tiến hành tại Bộ môn Sinh học, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ. Vi khuẩn được nuôi lỏng trong môi trường dinh dưỡng (LB) trong 24 giờ, pha loãng mẫu 10^6 lần với nước cất hoặc nước muối sinh lý. Trải đều 100 µL dung dịch mẫu đã pha loãng nhỏ lên mặt đĩa Petri có sẵn môi trường LB đặc (agar). Dùng khoanh giấy (đường kính 6mm) đã tẩm các hợp chất (**4a-b, 5a-b**) ở các nồng độ khác nhau trong dung môi DMSO (128 µg/mL, 64 µg/mL, 32 µg/mL, 16 µg/mL và 8 µg/mL) và giấy tẩm dung môi DMSO để làm đối chứng đặt lên Petri đã trải vi khuẩn, ủ trong 24 giờ ở 32°C. Đo đường ức chế (dùng thước đo, đơn vị cm), bao gồm đường kính của khoang giấy. Qua kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn ở **Bảng 1** cho thấy, các hợp chất (**4a-b, 5a-b**) đều cho hoạt tính kháng khuẩn trên hai dòng vi khuẩn *Salmonella* và *E.coli*. Nhìn chung, vòng kháng khuẩn tăng khi tăng nồng độ các chất.

Bảng 1: *Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn của các hợp chất (4a-b, 5a-b)*

Dòng vi khuẩn	Mẫu	Đường kính vòng vô khuẩn (cm) ở các nồng độ (µg/ml)				
		128	64	32	16	8
Samonella	4a	3.5	2.5	2.3	2.7	0.7
	4b	3.2	2.6	3.0	2.6	0.7
	5a	3.3	2.3	0.85	0.9	0.7
	5b	3.0	2.3	2.2	1.6	0.7
E.coli	4a	3.5	3.2	3.0	3.0	3.0
	4b	3.0	2.2	3.6	2.7	2.3
	5a	2.6	1.0	3.0	2.2	0.6
	5b	3.4	3.3	3.2	3.0	2.6

4. KẾT LUẬN

Đã tổng hợp thành công bốn dẫn xuất dimethoxynaphthalene **(4a)**, **(4b)**, **(5a)** và **(5b)** từ hai tác chất ban đầu dimethoxybenzaldehyde. Cả bốn hợp chất này đều có hoạt tính kháng khuẩn đối với chủng vi khuẩn *Salmonella* và *E.coli* ở nồng độ thấp nhất là 8 µg/mL. Kết quả nghiên cứu này là cơ sở khoa học cho các bước nghiên cứu tiếp theo để tổng hợp các dẫn xuất mới có hoạt tính sinh học quan trọng như kháng khuẩn và kháng ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. Dawood Azarifar and Maseud Shaebanzadeh (2002), *Synthesis and Charaterization of New 3,5-Dinaphthyl Substituted 2-Pyrazolines and Study of Their Antimicrobio Activity, molcules*, Molecule, 7(12), 885-895.

[2]. Dharmalingam Subramaniam, Periyasamy Giridharan, Nabendu Murmu, et al., (2008), *Activation of Apoptosis by Aegle marmelos a Novel Compound from 1-Hydroxy-5,7-Dimethoxy-2-Naphthalene-Carboxaldehyde*, Cancer Res, 68, 8573-8581.

[3]. Gadarla Randheer Reddy, et al., (2008), *Synthesis and Structure - Activity Relationchips of 2-Amino-1-aroylnaphthalene and 2-Hydroxy-1-aroylnaphthalene as Potent Amtitubulin Agents,* J. Med. Chem., 5, 8136-8167.

[4]. Suleyman Goksu, Metin Tansu Uguz, et al (2004), *A concise synthesis and the antibacterial activity of 5,6-dimethoxynaphthalene-2-carboxylic acid,* Turk J Chem., 29, 199-205.

[5]. Sameshnee Pelly (2009), *Novel Methods for the Synthesis of Naturally Occurring Oxygen and Nitrogen Heterocycles*, University of the Witwatersrand, Johannesburg.

[6]. Tin Thanh Le, Nguyet Trang Thanh Chau, et al., (2010), *Evidence for a Trianion Intermediate in the Metalation of 4-Hydroxy-6,7-dimethoxy-8-methyl-2-naphthoic Acid. Methodology and Application to Racemic 5,5'-Didesisopropyl-5,5'-dialkylapogossypol Derivatives*, J.Org.Chem. Vol.76, 601-608.